STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
FEB 2 1924

Erfahrungen mit Salvarsan-Neosalvarsan

an der kgl. medizinischen Universitätsklinik Erlangen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Ludwig Durocher
aus Obergünzburg.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. November 1915.

Erlangen
K. B. Hof- und Univ.-Buchdruckerei von Junge & Sohn
1915.

Gedruckt mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät der Universität Erlangen.

Referent: Herr Geheimrat Prof. Dr. Penzoldt.
Dekan: Herr Hofrat Prof. Dr. Oeller.

In ziemlich ausgedehnter Weise sind bereits im 17. Jahrhundert und später Impfversuche auf Menschen mit „syphilitischem Virus“ mit Erfolg ausgeführt worden und haben wichtige Aufschlüsse über die Verbreitung des luetischen Contagiums gegeben. Auch wurden früher schon Versuche an gewöhnlichen Experimentaltieren und auch an Affen ausgeführt, aber ohne Erfolg. Erst im Jahre 1903 gelang es Metschnikoff und Roux die Lues auf anthropoide Affen zu übertragen und die typischen Erscheinungen der Lues am Tier zu beobachten. Diese Versuche haben natürlich praktisch wichtige Ergebnisse, z. B. Infektiosität tertiär syphilitischer Produkte zutage gefördert und die Kenntnisse der Syphilidologen konnten sich bedeutend erweitern.

War dieser Erfolg Metschnikoffs schon von ausschlaggebender und einschneidender Bedeutung, so wurde ein noch größerer Schritt vorwärts getan, als 1905 von Schaudinn die spirochäta pallida einwandfrei als Erreger der Lues nachgewiesen werden konnte, nachdem verschiedene andere Forscher wie Lustgarten etc. das gleiche Ziel aber ohne Erfolg zu erreichen gesucht hatten.

Diesen großen in kurzer Zeit gemachten Entdeckungen schloß sich dann als dritte bedeutende Errungenschaft an: die Wassermannsche Serumreaktion im Jahre 1906; war doch jetzt der Wissenschaft

und Forschung ein Mittel in die Hand gegeben worden, wodurch ermöglicht wurde, differenzialdiagnostisch die weitgehendsten und sichersten Schlüsse ziehen zu können.

So waren also in kurzer Zeit auf dem Gebiete der Syphilisforschung so große Errungenschaften gemacht, daß es vorauszusehen war, daß sie nicht ohne Einfluß auf die Therapie sein würden. Denn wenn wir auch in Quecksilber und Jod zwei bewährte und spez. Mittel gegen die Syphilis besitzen, mit denen wir die Krankheit erfolgreich bekämpfen können, so war doch das Ideal eines Heilmittels noch nicht entdeckt. Es ist ganz leicht erklärlich und verständlich, daß die häufig nicht ausreichenden Erfolge mit Quecksilber, die schweren Nebenerscheinungen wie nephritis, stomatitis, die angeborenen und erworbenen Idiosynkrasien, denen der Arzt so und so oft einfach machtlos gegenübersteht, den Wunsch ein gutes Ersatzmittel für Quecksilber zu besitzen nicht verstummen ließen.

Auch Arsenpräparate waren zur Behandlung der Syphilis in Anwendung gekommen. Größere Beachtung fanden dieselben aber erst seit Atoxyl, eine Anilinverbindung des Arsens, die höher dosierbar ist, von Uhlenhut für Spirillosen nach experimentellen Untersuchungsergebnissen empfohlen und von Salomon bei Syphilis in hohen Dosen angewandt wurde. Arsenophenylglyzin, Arsazetin wurden von Ehrlich für denselben Zweck empfohlen. Es ließen sich mit diesen Präparaten bei genügend hoher Dosierung gelegentlich sehr gute Erfolge erzielen. Aber es zeigten sich hierbei so deletäre Nebenwirkungen von seiten des nervus opticus, acusticus, des Zentralnervensystems, abgesehen von anderen Störungen, daß diese Präpa-

rate bald als erledigt und unbrauchbar in therapeutischer Hinsicht galten.

Nach den ersten Veröffentlichungen von Ehrlich in Frankfurt über sein neues Mittel Ehrlich-Hata 606, das später den Namen Salvarsan erhielt, und die damit erzielten verblüffenden Erfolge schien endlich der Wunsch der medizinischen Welt ein Ersatzmittel von außerordentlichem Heilwert gefunden zu haben, in Erfüllung zu gehen. Ehrlich selbst berichtete von den glänzenden Heilerfolgen und lieh der Meinung Ausdruck, daß es möglich sei mit einer einzigen Injektion seines Arsenpräparates den ganzen Körper von den Krankheitserregern zu befreien und dadurch eine vollkommene Sterilisation des Körpers zu erzielen. Die Lehre von der therapia magna sterilisans ward auf den Schild erhoben und mancher war der Überzeugung die Syphilis sei jetzt vollkommen heilbar.

Wie Robert Koch in seinem Tuberkulin ein Mittel gefunden zu haben glaubte, mit dem man die Tuberkulose heilen könne und seine hohe wissenschaftliche Bedeutung dieser seiner Ansicht noch den nötigen Nachdruck verlieh, nach kurzer Zeit aber schon an Hand der tatsächlichen Erfolge der um so schwerer einsetzenden Kritik nicht mehr standhalten konnte, ebenso ging es mit dem Ehrlichschen Salvarsan. Bald wurden schwere Vergiftungen, Fieber von ziemlicher Höhe, intestinale Erscheinungen, ja sogar Todesfälle beobachtet, aber trotzdem hielt die Wissenschaft fest an dem Mittel, weil sich doch trotz der beobachteten schweren Schäden die Überzeugung gebildet hatte, daß Salvarsan ein ausgezeichnetes Mittel ist die Lues erfolgreich und energisch zu bekämpfen, ein Mittel, das in vieler Beziehung das altbewährte Quecksilber

übertrifft, das aber höher gestellten Anforderungen, einer ev. Sterilisation des ganzen Körpers nicht entspricht und absolut nicht genügt. Eine Erfahrung, die sich jetzt über 4 Jahre erstrekt, hat uns gelehrt, daß es in manchen Fällen tödlich wirken kann, daß oft viele Injektionen nicht genügen, um die Erscheinungen zurückzubringen und daß die altbewährten Luesspezifika Jod und Quecksilber absolut nicht überflüssig geworden sind.

Die Beobachtungen über die Salvarsantherapie sind natürlich jetzt noch lange nicht abgeschlossen und es werden noch Jahre vergehen, ehe wir imstande sind ein abschließendes Urteil zu fällen. Das eine steht aber jetzt schon fest: Salvarsan ist ein ausgezeichnetes Mittel zur Behandlung der Syphilis und deshalb hat es sich viele warme Freunde und Anhänger in kurzer Zeit erworben, aber der trefflichen Heilwirkung stehen auch Nachteile gegenüber und gerade deswegen hat das Salvarsan auch entschiedene Gegner gefunden. Ein Für und Wider hier zu erörtern würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen; der Zweck dieser Arbeit soll es sein an Hand des klinischen Materials der dermatologischen Abteilung des Universitätskrankenhauses Erlangen über die Erfahrungen mit Salvarsan bezw. Neosalvarsan zu berichten.

Vorauszuschicken ist, daß das klinische Material in Erlangen den Verhältnissen entsprechend etwas gering an Zahl ist, was vor allem auf die örtlichen Verhältnisse zurückzuführen ist und in der großen Nähe des Nürnberger, Fürther und Bamberger Krankenhauses seine Erklärung findet. Daraus ist es zu verstehen, wenn in der ganzen Zeit der Sal-

varsan-Aera eigentlich nur ca. 550 Kranke in Behandlung kamen; aber trotzdem steht die Erlanger Klinik, was therapeutische Erfolge anlangt, sicher nicht hinter anderen Kliniken zurück.

Von diesen angegebenen 550 Fällen wurden 112 subkutan und 117 intravenös mit Salvarsan, 320 mit Neosalvarsan intravenös behandelt. Davon erhielten 147 Patienten Salvarsan allein, 71 nur Neosalvarsan und der Rest wurde kombiniert mit Salvarsan und Quecksilber behandelt. Wenden wir uns zunächst zur subkutanen Applikation des Salvarsans, die nur im Anfang an der hiesigen Klinik Verwendung fand und jetzt ausschließlich durch die intravenöse verdrängt ist.

Dabei fanden die monaziden Lösungen keine Anwendung; es wurde ausnehmend Altsalvarsan in alkalischer Lösung hergestellt nach der damals allgemein gebräuchlichen Methode appliziert. Die Injektionen erfolgten in die Glutäalgegend oder in die Skapulargegend des Rückens. Die Höhe der jeweils gebrauchten Dosis zu einer einmaligen Injektion schwankte zwischen 0,3—0,7 Salvarsan.

Die Wirkung war durchweg eine gute. In manchen Fällen wurde schon nach 6—8—10 Tagen ein Verschwinden der klinischen Erscheinungen festgestellt; in einzelnen Fällen erwies sich das Salvarsan auch dem Quecksilber überlegen, indem bei den betreffenden Kranken die sekundären Erscheinungen trotz Hg-Kur nicht zurückgingen, aber auf eine einzige Injektion von 0,45 Salvarsan prompt verschwanden. Therapeutisch waren die Erfolge sicher gut; aber die vielen schädlichen Nebenwirkungen, die die subkutane Injektionsmethode mit sich brachte, waren der Grund, warum diese Methode bald aufgegeben wurde.

Ein großer Nachteil bestand vor allem darin, daß die künstlich gesetzten Infiltrate den Patienten starke Schmerzen verursachten, die je nach der Injektionsstelle in das betreffende Bein, über den ganzen Rücken, nach den Armen u. s. w. ausstrahlten und den Kranken Schlaf und Appetit nahmen: Oft hielten sie tagelang (8—10 Tage) an, so daß ein Sitzen oder Liegen den Patienten unmöglich gemacht war. Die Infiltrate, die fast bei jedem zweiten Fall sich länger hielten und Schmerzen bereiteten, bildeten sich sonst im Verlauf von 3—6 Tagen ziemlich zurück. An der hiesigen Klinik wurden unter den 112 Fällen nur 2 Nekrosen beobachtet. Eine davon trat ein nach Injektion von 0,5 Salvarsan über dem linken Schulterblatt. Es entstand zunächst ein starkes, sehr schmerzhaftes Infiltrat, dann trat eine trockene, schwarze Nekrose auf, die nach Wochen vernarbte. Wir hatten Gelegenheit die Kranke 1913 wegen eines Rezidivs im Gesicht (tubero-serpiginöses Syphilid) wieder in Behandlung zu bekommen. Dabei fand sich über dem rechten Schulterblatte eine unschöne, derbe, eingezogene, rote Narbe von Dreimarkstückgröße, die aber nicht mehr schmerzhaft war. Die Ursache dieser Nekrose ist natürlich nicht zu suchen in einer fehlerhaften Applikationsweise oder in einer zu hohen Dosis — die Salvarsangaben von 0,7 wurden alle ohne stärkere Beschwerden ertragen —, sondern in einer lokalen toxischen Einwirkung des Salvarsans auf das Gewebe. Die gleiche Ursache wird auch eine auf eine Salvarsaneinspritzung hin erfolgte Peronäuslähmung haben, die einzige, die an der hiesigen Klinik beobachtet wurde. Aufgabe des Arztes war es, die durch das Infiltrat entstandenen Schmerzen nach Möglichkeit zu lindern und so haben sich besonders Alko-

holverbände bewährt. Ja man kann sagen, daß durch einen solchen Verband gleich nach der Injektion auf die Stelle appliziert, die Nachwirkungen teilweise ausblieben, teils erheblich geringer erschienen. Es war also doch möglich unter dem Einfluß eines feuchten Verbandes eine schnellere und weniger schmerzhafte Verteilung des Salvarsans zu erzielen.

Neben diesen vorwiegend lokalen Störungen kamen auch Allgemeinstörungen zur Beobachtung, allerdings in einem weit geringeren Prozentsatz als bei den intravenös behandelten Fällen.

Fieber war nur im ganzen ungefähr 12 mal zu verzeichnen; die höchste Temperatur war 39,3. Teilweise war das Fieber noch mit anderen Erscheinungen verbunden, vor allem Kopfschmerzen, Schweißausbruch, mit Erbrechen, Übelkeit, Herxheimerschem Phänomen, Durchfällen, kurz mit denselben Störungen des Allgemeinbefindens, wie wir ihnen bei der intravenösen Injektionsmethode um so mehr begegnen werden. Aber auffallend ist, daß bei Frauen, überhaupt bei weiblichen Patienten Fieber fast nicht beobachtet wurde. Es findet diese Tatsache vielleicht ihre Erklärung in der größeren angeborenen Widerstandsfähigkeit des weiblichen Organismus.

Ein Fall II bot insofern ein eigentümliches Bild dar, als nach einer Injektion heftige Schmerzen auftraten und sich Fiebertemperaturen einstellten, die sieben Tage hindurch anhielten. Es ist aber jetzt noch nicht am Platze unsere Meinung über die Ursache des Salvarsanfiebers darzutun, sondern es soll dies erst bei Besprechung unserer Erfahrungen mit der intravenösen Methode erfolgen.

Herxheimersche Phänomen war ebenfalls im Ver-

gleich zu den intravenös behandelten Fällen wenig zu beobachten.

Wir finden also, daß die schweren lokalen Störungen in Gestalt der äußerst schmerzhaften und teilweise sehr lange bestehenden Infiltrate das subkutane Verfahren in Mißkredit brachten. Die Störungen des Allgemeinbefindens sind entschieden geringer als bei der intravenösen Infusion des Salvarsans. Wir haben bei der subkutanen Anwendung nach Analogie mit der Quecksilbertherapie eine sogenannte Depotbehandlung. Das heißt das Salvarsan wird im Körper aufgespeichert und zum Teil erst allmählich resorbiert und deshalb fallen die stürmischen Erscheinungen nahezu fort. Aber vor allem wegen seiner lokal schädigenden Wirkung hat diese Art der Anwendung des Salvarsans bald ihre Freunde verloren und ist jetzt durch die intravenöse Methode nahezu verdrängt worden.

Aber gerade in der letzten Zeit ist Schindler-Berlin, der Entdecker der Salvarsan-Ölemulsion, in seiner Schrift „Salvarsantod" für die intramuskuläre also subkutane Applikation des Salvarsans wieder eingetreten. Er geht dabei aus von den annähernd 200 Todesfällen bei intravenöser Infusion von Salvarsan und weist an Hand sehr reichlichen Materiales nach, daß erstens das Salvarsan ebenso giftig ist wie seine Hauptkomponente, das Arsen, daß es also typische Vergiftungserscheinungen hervorruft und daß es vor allem vasotrop-gefäßschädigend wirkt. Letztere Eigenschaft haben die Versuche von Ricker und Knape in Magdeburg am lebenden Mesenterium und Pankreas festgestellt. Sie fassen ihr Ergebnis kurz zusammen in den Worten: „Wir geben uns der

Hoffnung hin, daß auf Grund unserer Versuche das Salvarsan künftig pharmakologisch und toxikologisch als das, was es ist, betrachtet werden wird, als ein Reizmittel für das Gefäßnervensystem, das Verengerung und Erweiterung der Strombahn, Stromverlangsamung, Stase und Blutungen zu erzeugen imstande ist; insbesondere da, wo sich das Nervensystem der Blutbahn in einem Zustand herabgesetzter Erregbarkeit befindet, wie es gerade bei an Syphilis Leidenden nicht selten besteht."

Diese vasotrope Wirkung, fährt nun Schindler fort, kann das Salvarsan am besten ausüben, wenn es, wie jetzt allgemein üblich, intravenös eingeführt wird. Das Salvarsan und das Neosalvarsan kann also bei dieser Appiklationsmethode am meisten toxisch, und hier spez. arsentoxisch wirken. Nach Ansicht Schindlers sind nun auch die Todesfälle, die durch Salvarsan verursacht wurden, weiter nichts als reine Arsenvergiftung und zwar die paralytische Form der Arsenvergiftung, die genau so verläuft, wie sie Heinz schon vor 20 Jahren an Tieren experimentell erforscht und beschrieben hat. Dies läßt sich nun nach Schindler alles vermeiden, wenn die subkutane Methode mehr Verwendung finden würde und zwar mit dem 40% Salvarsanöl Joha, mit dem bei richtig ausgeführter Injektion in erster Linie keine Todesfälle entstehen, was darauf zurückzuführen sei, daß das Salvarsan dabei langsam resorbiert wird, und dann lassen sich die lokalen Störungen nahezu ganz vermeiden. Schindler stützt sich dabei auf ein Material von ca. 200 Todesfällen bei intravenöser Infusion, dem nur 2 Todesfälle bei subkutaner Injektion gegenüber stehen und andererseits weist er darauf hin,

daß er und viele andere, darunter die österreichische Heeresverwaltung, sehr gute Erfolge, d. h. ohne Infiltrate und Schmerzen erzielt haben. Und auch Meirowsky schreibt in seiner Salvarsantherapie der Syphilis, daß sich das Schindlersche Joha noch am besten bewährt zu haben scheine von allen intramuskulär und subkutan verwendeten Salvarsanpräparaten, obwohl auch bei Anwendung dieses Mittels Schmerzen und Infiltrate beobachtet wurden, wie Stroscher und Steiger berichten, und was sich auch nach Schindler selbst nicht immer vermeiden läßt.

Es läßt sich darauf kurz erwidern, daß wahrscheinlich bei der subkutanen Injektionsmethode auch mehr Todesfälle vorgekommen wären, würde sie allgemein so verbreitet und angewandt worden sein wie die intravenöse. Absolut auszuschließen sind sie ja nicht, was das tatsächliche Vorkommen von Todesfällen bei subkutaner Einverleibung des Salvarsans beweist und dann stehen den subkutanen Injektionen doch die 80—100 mal sovielen intravenösen gegenüber. Ja man kann sagen, daß bei den Millionen von gut verlaufenen Salvarsaninjektionen die Todesfälle doch eine ziemlich kleine Anzahl repräsentieren und daß eben jedes neue Heilmittel seine Opfer fordert. Allerdings muß wohl in den einzelnen Fällen auch eine zu hohe Dosis als Ursache angegeben werden. Die Erlanger Klinik, an der seit 1910 jetzt ununterbrochen Salvarsan und Neosalvarsan angewendet wird, hat über keinen Todesfall zu berichten und ich glaube, daß dieser günstige Umstand einzig und allein auf die vorsichtige Anwendung des Mittels zurückzuführen ist, worauf wir später bei Beschreibung unserer Erfolge bei intravenöser Einführung des Salvarsans noch näher eingehen werden.

Denn es ist sicher erwiesen, daß sich durch öftere und kleinere Gaben von Salvarsan bezw. Neosalvarsan einerseits der gleiche therapeutische Effekt erzielen läßt, wie bei einer einmaligen großen Gabe und andererseits lassen sich auch die stürmischen Erscheinungen sehr herabmindern.

Der Grund, warum die subkutane Methode an der hiesigen Klinik keine Anwendung mehr findet, ist sowohl in den heftigen Schmerzen zu suchen, die diejenigen bei Kalomel weit übertrafen, als auch in den zahlreichen Infiltraten und den zwar nur selten beobachteten Nekrosen. Die Erfahrungen waren hier dergestalt, daß fast jeder Patient heftige Schmerzen verspürte und jeder zweite Kranke ein oft bleibendes Infiltrat aufwies. Ein Grund, daß vielleicht die Injektionen an falscher Stelle gemacht wurden, ist meines Erachtens deswegen nicht stichhaltig, weil immer solche Stellen zur Injektion gewählt, die auch von anderer Seite als sehr geeignet empfohlen wurden.

Wenden wir uns nun der intravenösen Methode der Salvarsantherapie zu.

Bevor wir uns mit den therapeutischen Erfolgen des Salvarsans und mit seinen Nebenwirkungen beschäftigen, sei es erlaubt hier zunächst auf die Technik der Salvarsan- und zugleich der Neosalvarsanbehandlung einzugehen.

Das Salvarsan wurde in einem sterilen Meßzylinder, der ungefähr 200 ccm Flüssigkeit faßt, mit 0,4%iger NaCl-Lösung, die vorher eine halbe Stunde in einem sterilen Glaskolben gekocht ward, vermengt und die dabei auftretende Trübung durch Zusatz von steriler Normalnatronlauge mittels steriler Pipette beseitigt. Die Kochsalzlösung war selbstverständlich vorher auf un-

gefähr Körpertemperatur erwärmt. Hier an der Klinik war es Brauch für je 0,1 ccm Salvarsan 25 ccm NaCl-Lösung zu verwenden.

Das gleiche einfache Verfahren findet jetzt seine Anwendung bei der zur Zeit hier ausschließlich gemachten Verwendung von Neosalvarsan. Und zwar wird für 0,15 und 0,3 g Neosalvarsan je 25 ccm sterile NaCl-Lösung (4%) verwendet und für jede weitere Dosierung 25 ccm mehr, so daß also für die hier gegebene höchste Dosierung von 0,6 Neosalvarsan (Dosierung 4) 75 ccm benützt werden.

Nebenbei wird in letzter Zeit hier auch Neosalvarsan in konzentrierter Lösung nach Angaben von Stern-Düsseldorf verwendet und injiziert und zwar in 10 ccm ebenfalls 0,4%iger Kochsalzlösung.

Als Apparat wird an der hiesigen Klinik der Weintraud-Assmysche Apparat gebraucht, der so allgemein bekannt ist, daß er nicht mehr beschrieben zu werden braucht. Mit diesem Apparat wurden hier nur günstige Erfahrungen gemacht und seine Anwendung ist deswegen empfehlenswert, weil die Lösung aus dem hochgehängten Gefäße von selbst infolge ihres natürlichen Gefälles einläuft. Eine Luftembolie wird dadurch vermieden, daß das Ansatzstück des Schlauches an die Nadel angesteckt wird, während die Kochsalzlösung bereits abfließt und zur weiteren Sicherheit ist in den dritten Schlauch noch ein Schaltstück aus Glas eingeschaltet, so daß man sich jederzeit überzeugen kann, daß keine Luft vorhanden ist und im gegebenen Fall kann infolge dieser Vorsichtsmaßregel die Injektion jederzeit unterbrochen werden, ohne daß Luft in die Vene gelangt.

Als Stauungsbinde verwendet man hier eine 10 cm

breite Gummibinde, die einen sogenannten Hosenträgerverschluß hat, so daß eine rasche Lösung der Binde möglich ist.

Um eine rasche und kräftige Füllung der Venen zu erzeugen, lassen wir die Hand einigemale kräftig zu einer Faust zusammenballen und dann wieder öffnen.

Als Venenpunktionsnadeln dienten hier zuerst Nadeln, die mit einem würfelartigen, massivem metallenen Ansatzstück versehen, sich aber nicht einbürgern konnten, da beim Aufliegen der Nadel auf den Arm die Hand nicht genügend freien Raum zum Festhalten hatte. Jetzt sind Nadeln im Gebrauch nach Angabe von Löwenfeld, die einerseits einen vorzüglichen Halt gewähren und andererseits gerade wegen dieser Eigenschaft eigentlich leicht sich in die Vene einstechen lassen. An der hiesigen Klinik hat sich vor allem das Verfahren bewährt, mit der scharfgeschliffenen Nadel, nur solche finden Verwendung, zunächst senkrecht in und unter die Haut einzustechen und dann horizontal dem Verlauf der Vene entsprechend in diese einzugehen. Natürlich bewährt sich dieser kleine Handgriff vor allem bei tief gelegenen, ev. nicht einmal sichtbaren Venen, wie es bei Patienten mit gut entwickeltem Fettpolster nur zu oft vorkommt. Selbstverständlich ist der Einstich sofort zu sistieren, sobald Blut abfließt um ein Durchstechen des Gefäßes zu vermeiden.

Freilegung von Venen erwies sich nur in einem einzigen Falle notwendig. Was endlich die Infusion von Neosalvarsan in konzentrierter Lösung mit der Spritze betrifft, so verwenden wir hier eine gewöhnliche Pravasze'sche Spritze mit Glas oder Metall-

stempel, nachdem sie vorher ausgekocht wurde. Das Neosalvarsan wird in 10 ccm NaCl-Lösung aufgelöst, in eine Spritze, die das gleiche Volumen faßt, ohne Kanüle aufgesogen, dann letztere aufgesetzt und durch Austreiben von etwas Lösung luftleer gemacht. Dann wird die Nadel in die Vene eingestochen, der Stempel vorsichtig angezogen und, sobald Blut kommt, die Lösung injiziert.

Die Sterilisation der Spritze ist natürlich in kurzer Zeit erledigt und die etwas komplizierteren Vorbereitungen mit dem Weintraudschen Apparat bleiben erspart. Es empfiehlt sich dann immer die Spritze vollkommen erkalten zu lassen oder doch mit Äther, aber vorsichtig! abzureiben, um dabei Verschiedenheiten des Durchmessers möglichst zu vermeiden, die sich bei der Injektion durch Hängenbleiben des Stempels sehr unliebsam bemerkbar machen können. Der Stempel ist natürlich langsam unter drehenden Bewegungen einzudrücken, um ein plötzliches rasches Vorschießen des Stempels und damit verbundene momentane Blutdrucksteigerungen zu vermeiden. Um einen sicheren Halt zu haben, dazu dienen vor allem Ringe, die am Griff des Stempels angebracht werden können. Zur Infusion benützt man ebenso die Kubitalvene und zwar läßt sie sich um so leichter ausführen, je schöner das Gefäß zutage tritt. Es ist klar, daß gerade diese Methode eine besondere Übung voraussetzt und daß sie in manchen Fällen ebenso schwierig wie angenehm sein kann.

Endlich noch ein Wort zu den injizierten Dosen des Ehrlichschen Mittels. Es war schon mit Beginn der Salvarsantherapie an der hiesigen Klinik sozusagen feststehend, keine hohen Dosen zu geben, die doch

zum mindesten unangenehme Nebenwirkungen, ja selbst Unglücksfälle zur Folge haben könnten. Und diese Methode hat sich auch nur bewährt. So wurde Salvarsan nie in einer höheren Dosis als 0,6, und das nur selten, verabreicht. Neosalvarsan wurde anfangs in Mengen von 0,75 ccm injiziert. Aber die darauf eintretenden Nebenerscheinungen ließen die Dosis doch als zu hoch erscheinen und jetzt wird als höchste Einzelgabe 0,6 gegeben, aber auch nur bei kräftigen Individuen, oder bei bereits vorher injizierten kleineren Mengen. Das zur Zeit hier übliche Verfahren gestaltet sich gewöhnlich so, daß der Kranke zunächst als erste Infusion 0,45 ccm erhält und dann noch zwei weitere von je 0,6 ccm Neosalvarsan, so daß also die Gesamtmenge 1,65—1,8 ccm beträgt. Diese Technik hat sich hier insofern bewährt und empfohlen, daß erstens die für den Arzt und Patienten oft lästigen Nebenerscheinungen auf ein Minimum zurückgedämmt sind und zweitens, daß der Erfolg dieser öfter gegebenen kleinen Dosen genau derselbe ist wie einer einmaligen großen.

Therapeutische Wirkung des Salvarsans beziehungsweise Neosalvarsans.

1. Einfluß auf Primäraffekte.

Das Material, worauf sich die Erfahrungen der Erlanger Klinik stützen, beträgt ca. 60 Fälle; davon ist etwa ein Drittel mit Salvarsan, die übrigen zwei Drittel mit Neosalvarsan behandelt. Nahezu sämtliche Kranke haben an die Salvarsaninjektionen noch eine Quecksilberkur angeschlossen.

Im allgemeinen decken sich die Erfahrungen der hiesigen Klinik mit denen anderer. Es ist gar kein

Zweifel, daß der Primäraffekt durch das Ehrlichsche Mittel günstig beeinflußt wird. Vor allem ist es die rasche Reinigung der Geschwüre, die schon nach der ersten Injektion erfolgt, dann die Epithelisierung, die nach wenigen Tagen deutlich sichtbar ist, ebenso das Weicherwerden des Infiltrates. Die Zeiten sind sehr verschieden, innerhalb derer sich diese Heilungssymptome zeigten. So ist in manchen Fällen schon nach 3 Tagen das Geschwür verkleinert und nahezu verschwunden, während bei anderen Patienten nach 14 Tagen und nach 3 Wochen das Infiltrat noch ebenso hart war wie bei Beginn der Behandlung. Wohl ist es jetzt weniger von Wichtigkeit darüber zu berichten, innerhalb welcher Zeit die Primäraffekte zur Heilung kamen, sondern von größerer Bedeutung ist die Frage, läßt sich die Lues im Primärstadium koupieren, das heißt kann man von einer wirklichen Abortivbehandlung sprechen. Diese Frage muß nach den Erfahrungen der hiesigen Klinik bejaht werden. Es ist unter dem ganzen Material der hiesigen dermatologischen Abteilung nach den Krankenberichten nur ein Fall bekannt, der ein Rezidiv, eine secundaria bekam.

R. J., 35 J. Sklerose am Präputium. Er erhält zweimal 0,4 Salvarsan und dreimal 0,07 Kalomel; nach 10 Tagen war das Geschwür vernarbt. Nach 10 Monaten trat trotz inzwischen noch durchgeführter Hg-Behandlung ein Rezidiv (massenhaft condylomota lata) auf. Die Wassermannsche Serumreaktion war stark + + +.

Von allen übrigen Patienten sind keine Rezidive bekannt geworden; es scheint sich also die kombinierte Salvarsan-Quecksilberkur in bezug auf Abortivbehandlung besonders zu bewähren; günstiger gestalten sich

natürlich die Erfolge noch, wenn die Wassermannsche Serumreaktion noch nicht positiv ist. Was nun die ev. 1911 und 1912 behandelten Luetiker anlangt, so kann natürlich der Einwand gemacht werden, daß sie sich eben bei Eintritt von Sekundärerscheinungen an ein anderes Krankenhaus begeben haben, wovon die Erlanger Klinik nichts erfuhr. Dagegen können wir nichts erwidern, aber wir können doch die zuletzt behandelten Fälle, die noch unter Kontrolle stehen, zur Beleuchtung der Tatsachen anführen.

W. Franz, 25 J. Sklerose. W + — —. Neosalvarsan intravenös 0,6 · 0.6 · 0,6 · + Hg. Nach 6 Monaten kein Rezidiv.

S. K., 23 J. Sklerose. W — — —. Neosalvarsan 0,45 · 0,6 · 06 · + 6 × 0,07 graues Öl. Nach 7 Monaten kein Rezidiv. Wassermann blieb während und nach der Behandlung negativ.

S. A., 19 J. Sklerose. Wassermann negativ. Neosalvarsan 0,45 · 0,6 · 0,6 und anschließende Hg-Kur. Nach 7 Monaten kein Rezidiv und Wassermann neg.

S. G., 24 J. Sklerose. Wassermann schwach +. 0,45 · 0,6 · 0,6 Neosalvarsan und anschließende 6 Injektionen von grauem Öl. Nach 6 Monaten kein Rezidiv.

N. N., 20 J. Sklerose. Wassermann neg. 0,45 · 0,6 · 0,6 Neosalvarsan und 6 Injektionen graues Öl; die ganze Behandlung wurde ambulant durchgeführt; Wassermann nach Behandlung neg. Sklerose sehr schön vernarbt, kaum mehr zu sehen. Nach 5 Monaten kein Rezidiv.

Sch. H., 19 J. Sklerose. Wassermann — — —. Neosalvarsan 0,6 · 0,6 · 0,6 und Quecksilberkur. Nach 7 Monaten kein Rezidiv und Wassermann neg.

L. Gg., 19 J. Sklerose. Wassermann nicht gemacht. Neosalvarsan 0,6·0,75 und Quecksilberbehandlung. Nach 6 Monaten kein Rezidiv.

D. Ernst, 24 J. Primäraffekt. Wassermannsche Reaktion negativ. Neosalvarsan 0,6·0,6·0,6 und anschließende Queksilberbehandlung.

Patient ist jetzt nach $1^1/_2$ Jahren noch rezidivfrei. Die vor kurzer Zeit erst wiederholte Serumreaktion fiel wieder negativ aus, so daß in diesem Fall von einem Dauererfolg und mit größter Wahrscheinlichkeit von einer Heilung gesprochen werden kann.

Es sind also von den angeführten Fällen, die z. Z. noch unter Beobachtung stehen, nach einer Zeit von 5 Monaten bis zu $1^1/_2$ Jahr noch keine Rezidive beobachtet worden, sicher ein Fortschritt wie er durch Quecksilber allein nicht erreicht wurde.

Über ähnliche glänzende Erfolge bezüglich der Abortivbehandlung berichtet auch Prof. Hoffmann-Bonn in der Deutschen mediz. Wochenschrift Nr. 23 1914. Hoffmann verfügt dabei über ein ganz genau kontrolliertes Krankenmaterial. Es handelt sich um 16 Patienten, von denen nach kombinierter Quecksilber-Salvarsankur 7 Kranke 2—$3^1/_2$ Jahr, 4 Kranke über $1^1/_2$ Jahr und 5 Kranke über 1 Jahr symptomenfrei blieben. Nach solchen Erfolgen ist Hoffmann auch vollkommen berechtigt den Standpunkt zu vertreten, daß er es im Interesse der Behandlung für äußerst wichtig halte, daß der Arzt diese Möglichkeit einer Abortivbehandlung scharf erkennt und in jedem Falle danach handelt. Diese Ansicht vertritt auch die hiesige Klinik, da nach ihren Erfahrungen die Möglichkeit vorhanden ist, einen primär mit Lues infizierten Menschen vollkommen zu heilen und es muß

deshalb auf jedem Fall für verwerflich angesehen werden, zur Erhärtung der Diagnose die Sekundärsymptome abzuwarten; denn mit Eintritt des Sekundärstadiums sind die Heilungsbedingungen weit ungünstiger und die Dauer einer erfolgreichen Behandlung mindestens auf Jahre verlängert.

Die Behandlungsmethode des Bonner Autors weicht von der hiesigen allerdings etwas ab. Hoffmann gibt 0,4 Altsalvarsan jeden zweiten Tag und läßt nebenbei eine Inunktionskur von 36—42 Einreibungen machen, ev. verabreicht er 12—15 Spritzen hydrarg. salicylic. Es wird aber auch die Frage aufgeworfen, ob eine Kur oder zwei gemacht werden sollen. Es sei zwar eine zweite Kur zu empfehlen, aber eine einzige energische genüge auch. An der hiesigen Klinik werden stets zwei Kuren gemacht. Die erste setzt sich zusammen aus 3—4 Neosalvarsaninjektionen und 6—8 Injektionen von grauem Öl à 0,07, die zweite schließt sich in einem halben Jahre an mit 6—8 Hg-Injektionen. Ist bis dahin WaR stets negativ geblieben, so gilt der Patient mit Wahrscheinlichkeit als geheilt.

Natürlich ist bei einer solchen Behandlung auch ein individualisierendes Vorgehen nötig und zwar nach dem Ausfall der Serumreaktion. Ist sie stets negativ, so kann man die Kur etwas schwächer gestalten, hält sich die WaR positiv, so ist nätürlich eine kräftige und energische jahrelang intermittierend durchzuführende Behandlung am Platze.

Allerdings wird von anderer Seite eingewendet, daß ohne Erscheinungen verlaufende Fälle, wenn nicht behandelt, leicht zu tabes und Paralyse neigen und daß man erst nach etwa 10 Jahren ein ent-

scheidendes Urteil fällen könne. Aber mit demselben Recht, mit dem diese Skeptiker den Ausbruch einer luetischen Gehirnerkrankung annehmen, mit demselben Recht können wir auch eine vollkommene Heilung annehmen.

Hoffmann faßt nun sein Ergebnis in zwei Leitsätzen zusammen:

1. die Abortivbehandlung bei genügender Stärke der kombinierten Salvarsanquecksilberkur führt mit größter Wahrscheinlichkeit endgültig Heilung herbei;

2. sie hebt die Übertragbarkeit der Krankheit auf Frau und Nachkommen auf und er erhärtet auch den zweiten Satz durch einige Beispiele. Daraus zieht nun Hoffmann seine vollberechtigten Schlüsse:

Vor allem ermöglicht die Frühdiagnose der Lues allem Anschein nach in der großen Mehrzahl der Fälle die Abortivheilung. Und die Frühdiagnose kann verhältnismäßig leicht mit dem Nachweis der Spirochäten gestellt werden.

Wenn dann eine gänzliche Heilung erzielt werden will, so muß vor allem der Patient genau klinisch und serologisch überwacht werden, es muß die Schankernarbe am Schluß der Behandlung exzidiert und histologisch untersucht werden. Die Prüfung auf spirochäta pallida muß negativ sein und endlich verlangt Hoffmann nach 5 Monaten eine provokatorische Reizung mit Salvarsan und Prüfung des Lumbalpunktates. Es sind strenge Bedingungen, die hier aufgestellt werden, sowohl für den Arzt als auch für den Patienten, aber im Sinne der vollkommenen Heilung in ihrem ganzen Umfang berechtigt. Denn es ist unbedingt notwendig, daß man so vorgehen muß, wenn man dem längst ersehnten Ziel der Ausrottung dieser Krankheit end-

lich nahekommen will und ausgerottet kann die Lues nur bei primär Infizierten werden.

Fallen dann alle diese Proben negativ aus, und bleibt der Kranke $1^1/_2$ Jahr lang symptomenfrei, so ist wahrscheinlichst eine Heilung erzielt.

Damit glaubt Hoffmann dem genialen Gedanken Ehrlichs der therapia magna sterilisans noch am ehesten nahegekommen zu sein, wenn auch auf eine andere Art und Weise. Damit ist eine für die Bekämpfung der Lues äußerst wichtige Frage gelöst, da die Übertragbarkeit der Krankheit von vornherein beschränkt oder aufgehoben wird.

Den nächst günstigen und besten Einfluß hat das Ehrlichsche Mittel ganz entschieden auf die Erscheinungen der tertiären Lues.

Es sei erlaubt, hier einzelne besonders günstig verlaufene Fälle anzuführen.

43j. Reisender Pf. B. III, erbsengroßes Geschwür im Rachen mit großen Schluckbeschwerden. 0,6 Salvarsan subkutan. Nach 5 Tagen ist das Geschwür vernarbt, Schluckbeschwerden verschwunden.

B. B., 28 J. Lues III.

Uvula zerstört, Rachenwand geschwürig zerfallen, starke Schluckbeschwerden. Patientin war schon mannigfach behandelt und hatte ganz nasale Stimme, konnte bei ihrem Eintritt keine festen Speisen genießen. Nach 7 Tagen auf 3 Injektionen von insgesamt 1,65 Neosalvarsan waren die Schluckbeschwerden verschwunden. Nach einer vierten Injektion deutliche Vernarbung. Patientin kann alles essen, 4 Pfund Gewichtszunahme, sehr gutes Aussehen, Sprache bedeutend gebessert.

P. M., 38 J. Lues III.

Ophthalmoplegie, Gaumendefekt.

Nach 3 Injektionen bedeutende Besserung, anschließend Behandlung mit Ricordscher Lösung. Nach 6 Wochen Ptosis vollkommen behoben, Augenbewegungen vollkommen frei. Die Sehkraft wurde nicht beeinflußt.

Z. M., 37 J. Am Unterschenkel ein 6 cm langes und 2 cm tiefes Geschwür; schon lange ohne Erfolg behandelt.

Patientin erhält dreimal 0,6 Neosalvarsan, das sie ohne jede Störung ertrug. Nach 10 Tagen Geschwür gereinigt, die nekrotischen Teile stoßen sich ab, das ganze Geschwür von lebhaft roten Granulationen bedeckt.

H. J. Lues III. Ulcus an der Unterlippe. Auf 0,4 Salvarsan ist nach 4 Tagen bereits ein Drittel vernarbt.

D. W., 29 J. Hat trotz energischer immer wiederholter Hg-Kuren stets Rezidive von tertiär luetischen Erscheinungen. Starke Geschwüre an der Zunge, Essen und Trinken sehr schmerzhaft, Zunge stark geschwollen, Sprache undeutlich.

Auf 0,4 Salvarsan Schwellung der Zunge verschwunden, Sprache erscheint deutlicher, nach 3 Tagen vollkommen rein, ausgesprochene Heilungstendenz.

Aus diesen und noch vielen anderen Fällen läßt sich die eklatante Wirkung des Salvarsans auf tertiärluetische Veränderungen erkennen. Zum Teil sind es Fälle, in denen Jod und Quecksilber nahezu versagt haben, die aber unter dem energischen neuen Mittel rasch zur Heilung kamen. Wir haben eben hier in dem Salvarsan zwei hervorragende Eigenschaften vereinigt, die getrennt Quecksilber und Jod auch besitzen. Hg tötet die Erreger der Lues, Jod bringt die klinischen

Symptome der tertiären Lues rasch zum Verschwinden, aber ohne spirochätentötende Wirkung zu entfalten. Diese beiden Eigenschaften besitzt das Salvarsan allein, es übertrifft aber die kombinierte Jod-Quecksilberbehandlung an Schnelligkeit. Worin sich nun der Heilungsprozeß äußert, das sind vor allem die Sistierung des luetischen Prozesses, die Reinigung der Geschwüre, die schon nach wenigen Tagen erfolgt, die rasche Narbenbildung, das Auftreten von frischen Granulationen, die schnelle Epithelisierung. Und ein besonderer Vorzug des Salvarsans ist der, daß es von den Kranken im dritten Stadium ausnahmslos geradezu ausgezeichnet ertragen wird ohne alle subjektiven Beschwerden und daß es bei manchen Individuen, die marantisch und dem exitus nahe waren, direkt lebensrettend gewirkt hat. Der Ausspruch Johann Fabrys ist wohl verständlich, wenn er schreibt: das sind Erfolge, wie sie nach den bisherigen Erfahrungen mit anderen Mitteln niemals erwartet werden konnten.

Die gleichen Heilerfolge hat das Salvarsan auch bei der malignen Lues gezeitigt und schon in den ersten Veröffentlichungen wird von den meisten Autoren zum Ausdruck gebracht, daß die als Lues maligna bekannte Form der Syphilis ein äußerst dankbares Gebiet für die Behandlung mit Salvarsan darstellen. Ich lasse hier einige Fälle der hiesigen dermatologischen Klinik folgen.

D. A., 55 J. Schwere maligne lues. Ulzerationen am Pharynx, Zunge ganz zerklüftet, Ektymanefloreszenzen und 2 sehr typische Unterschenkelgeschwüre.

0,6 Salvarsan. Der Krankenbericht enthält nach 3 Tagen den Eintrag, daß Granulationen auftreten und die Geschwüre prächtig zu heilen beginnen. Nach

6 Tagen ist der Rachen nahezu geheilt, Zunge ebenfalls, Schluckbeschwerden fast vollkommen behoben. Patient wird mit der Aufforderung, noch eine energische Hg-Kur durchzumachen, entlassen.

Ähnlich gute Erfolge haben wir auch von Neosalvarsan zu berichten.

E. W., 33 J. Lues maligna, corymbiformes S. Ektyma. Effloreszenzen sind über den ganzen Körper ausgedehnt. Ist bei der Aufnahme von schlechtem Ernährungszustand und sieht ganz kachektisch aus, so daß Befürchtungen bestehen, ob sie eine Kur überstehen wird. Temperatur beim Eintritt 39,7. Daneben bestanden noch spez. Halserscheinungen und Gelenkschwellungen.

1. Injektion von 0,45 Neosalvarsan beeinflußt der Prozeß deutlich, eine zweite Injektion von 0,6 läßt den Erfolg erkennen; nach 7 Tagen seit Eintritt sind die kleinpapulösen Effloreszenzen bis auf Pigmentreste verschwunden, die Halserscheinungen verschwunden.

Allerdings traten die von uns befürchteten Nebenerscheinungen nach der zweiten Infusion ein. Patientin bekam Fieber bis zu 40,1, das mit geringen remittierendem Typ 5 Tage lang anhielt, dazu trat ein scharlachähnliches Exanthem am ganzen Körper auf. Patientin mußte häufig erbrechen und machte einen schwerkranken Eindruck, so daß tatsächlich der Exitus bevorzustehen schien. Nachdem diese Nebenwirkungen abgeklungen waren, bekam Patientin vorsichtig eine dritte Infusion. Nach ungefähr 4 Wochen war ein nahezu frappierender Heilerfolg erzielt. Die Ektymaeffloreszenzen waren bis auf geringe Pigmentreste zurückgebildet, Gelenkschmerzen nicht mehr vorhanden, Aussehen bedeutend besser, Appetit sehr gut. Starke

Gewichtszunahme. Nach 5 Wochen wurde Patientin entlassen. Alle Erscheinungen waren vollkommen verschwunden.

L. O., 19 J. Lues maligna. Rypia luetica am Kopf und Stamm, Ulzerationen der Rachenschleimhaut.

0,3 und 0,45 Neosalvarsan o. B. ertragen. Nach 6 Tagen zeigt sich Vernarbung der Veränderungen im Rachen; das Geschwür am penis zeigt Heilungstendenz. Nach weiteren zwei Infusionen von 0,45 Neosalvarsan gehen die Symptome weiter zurück, Patient, der anfangs sehr schlecht aussah, nimmt bedeutend an Gewicht zu und hat besseres Aussehen.

Ich glaube mit den angeführten Tatsachen den Beweis einer enormen Heilkraft des Ehrlichschen Mittels bei der malignen Form der Syphilis erbracht zu haben. Eines lehrt uns unsere Erfahrung an der hiesigen Klinik gerade auch an diesen Fällen. Es kann mit weniger Salvarsan und öfteren Gaben derselbe therapeutische Effekt erzielt werden, wie mit einer einmaligen großen Dosis. Und gerade bei der malignen Form hat sich die hier geübte Methode in zweierlei Weise glänzend bewährt. Vielleicht hätte Patientin die Kur nicht überstanden, wären Dosen von 0,45 oder gar noch höher angewendet worden. Unsere Taktik hat sich also insofern als gut erwiesen, daß wir erstens den Patienten auch mit öfteren kleinen Dosen nahezu heilen können und zweitens daß die Gefahr schwerer Schädigungen, bezw. gar Todesfälle mit viel größerer Wahrscheinlichkeit sich vermeiden lassen. Aus diesen Erfahrungen heraus muß unsere Forderung lauten, gerade bei der Lues maligna nur kleine Dosen zu geben, die uns den gleichen Erfolg bringen.

Ein Einfluß auf Tabes muß nach den hiesigen Erfahrungen abgelehnt werden.

Wir kommen jetzt zur Behandlung der sekundären Lues mit Salvarsan. Eine Heilung mit Salvarsan allein ist nach den hiesigen Beobachtungen wohl nicht möglich, höchstens wenn Salvarsan in sehr reichlichen Dosen und in oft wiederholten Kuren gegeben wird. Von den wenigen Fällen, die hier allein mit Ehrlichs Mittel behandelt wurden, stellten sich rasch Rezidive ein, so daß bald zur kombinierten Behandlung übergegangen wurde. Sie hat den Vorteil, daß es in den meisten Fällen gelingt, die klinischen Erscheinungen mit Salvarsan, bezw. Neosalvarsan nahezu zum Schwinden zu bringen und daß durch die anschließende Quecksilberkur einen gewissen Dauererfolg verbürgt. Selbstverständlich ist damit keine Heilung erzielt. Der Patient muß sich nach Umlauf eines halben Jahres wieder zur Blutuntersuchung einfinden und einer erneuten Quecksilberkur unterziehen. Und nach Ansicht von Herrn Prof. Hauck-Erlangen ist im Sekundärstadium eine Heilung erst nach etwa 4—5 Jahren erzielt, wenn die Wassermannsche Reaktion dauernd negativ bleibt, keine Rezidive sich einstellen und sich der Patient intermittierend alle halb Jahr einer Hg-Kur unterzieht.

Nun zurück zum Einfluß des Salvarsans bezw. Neosalvarsans auf die Sekundärerscheinungen der Syphilis.

Vor allem ist hervorzuheben, daß schon nach einer Infusion die Schleimhauterscheinungen sich sehr rasch zurückbildeten. Das gleiche wurde auch beobachtet bei dem nicht selten verstärkten vaginalen Ausfluß von luetischen Patientinnen und auffallend war,

daß besonders der den Luetischen eigentümliche Foetor aus der Vagina in kurzer Zeit verschwand.

Ebenfalls deutlich ist die Einwirkung auf makulöse Effloreszenzen, die in manchen Fällen nach Auftreten einer Herxheimerschen Reaktion schon in den nächsten Tagen nach der ersten Infusion bis auf geringe Reste verschwunden waren, in anderen Fällen sich längere Zeit hartnäckig erhielten und erst noch vollkommen durch Quecksilber zum Verschwinden gebracht werden konnten. Auffallend war bei den pustulösen Exkreszenzen das schnelle Abfallen der Krusten, gewöhnlich nach Abschluß der 3 vorausgehenden Neosalvarsaninjektionen.

Die breiten Papeln näßten gewöhnlich schon nach einer Injektion nicht mehr und der Einfluß auf Neubildung von Epithelisierung und Involution war unverkennbar. Das leucoderma wurde von Salvarsan und auch von Neosalvarsan wenig oder gar nicht beeinflußt.

Die Zeit, in der Rückbildung erfolgt, schwankt sehr beträchtlich. Während im allgemeinen Roseolen und vor allem Schleimhauterscheinungen nach ca. 3 bis 12 Tagen verschwunden sind, dauert die Involution der papulösen Effloreszenzen doch erheblich länger; Pigmentierungen sind nach Abschluß der Behandlung meistens immer noch vorhanden und geringe Reste von breiten Papeln auch noch hie und da vorhanden.

Es decken sich unsere Erfahrungen auch nahezu mit den Beobachtungen an anderen Kliniken. So fanden Herxheimer und Schonnefeld auch eine längere Resistenz der papulösen Effloreszenzen. Auch Meirowsky-Köln findet in den verschiedenen Berichten über die Beeinflußbarkeit der sekundären Erscheinungen auf-

fallende Differenzen. Er führt diese Ungleichheit zurück auf die verschiedene Qualität des Mittels und die an den einzelnen Orten verschieden hohe Dosierung. Und nicht in letzter Linie spielt dabei natürlich der Organismus auch eine große Rolle, der den gleichen Anteil an der Rückbildung der luetischen Effloreszenzen hat, wie das Mittel an der Vernichtung der Spirochäten.

Endlich wäre noch darauf einzugehen, wie beeinflußt Salvarsan die Wassermannsche Reaktion im Sekundärstadium. Ich glaube, die Beobachtungen sind so verschieden und mannigfaltig, daß eine bestimmte Norm nie eingehalten werden kann. Der Wassermann war bald positiv bald negativ nach der ersten Behandlung und trotzdem sind Rezidive beobachtet. Einen Erfolg kann es nur dann haben, wenn die Serumuntersuchung nach der ersten Kur negativ und dann dauernd negativ bleibt, ohne daß Rezidive zur Beobachtung gelangen.

Was dann noch die Frage der Rezidive anlangt, so können sie wohl in den meisten Fällen sowohl mit Salvarsan allein als auch mit der kombinierten Kur im zweiten Stadium nicht vermieden werden. Aber das eine steht fest, daß der erzielte Dauererfolg entschieden länger anhält als nur bei alleiniger Hg-Behandlung und, wenn Rezidive überhaupt auftreten, diese erst nach 7 Monaten bis nach 2 Jahren von der ersten Behandlung an gerechnet, zur Beobachtung gelangen. Es ist natürlich wohl nur eine Frage der Zeit, ob sie sich nicht überhaupt vermeiden lassen, wenn in bestimmten Zeiträumen eine Nachuntersuchung und -behandlung vorgenommen wird, so daß der Patient nach Ablauf von wenigen Jahren als geheilt betrachtet werden kann.

Zum Schluß noch ein Wort zur Behandlung syphilitischer Schwangerer. Ich will das Krankenmaterial, soweit es sich verfolgen läßt und hier von Interesse ist, anführen.

1. G. Lina. Lues II, papulöses Syphilid ist im 6. Monat schwanger, bekam 0,6 Salvarsan und anschließende Quecksilbertherapie. Keine Beeinflussung der Schwangerschaft. Über die spätere Geburt nichts zu erfahren.

2. A. Eva, 28 J. Lues II, breite Papeln.

Bekam 0,4 Salvarsan; schwanger im 8. ev. 9. Monat. Geburt: Kind unreif und während des 10tägigen Wochenbettes gedeiht es sehr schlecht. Keine Zeichen florider Lues.

3. M. Kunigunde, 18 J. Im 9. Monat schwanger, Lues II.

Bekam 0,4 Salvarsan und anschließende Hg-Kur, gebar ein ausgetragenes Kind mit keinen syphilitischen Symptomen.

4. H. Chr., 21 J. 5. Schwangerschaftsmonat, Lues II, condylomata lata.

0,4 Salvarsan und Hg-Kur. Keine Schädigung der Schwangerschaft.

5. Ö. Anna, 24 J. 9. Schwangerschaftsmonat.

Erhält 0,6 Salvarsan. Kind anfänglich ohne Zeichen der Lues, ganz gesund, aber am 10. Tage beginnende Paronychien.

6. Z. Margarete, 26 J. 9. Schwangerschaftsmonat. Lues II, condylomata lata.

0,45 und 0,6 Neosalvarsan, gebiert eine mazerierte Frucht.

7. H. Katharina, 17 J. Lues II, condylomata lata. 9. Monat schwanger.

Dreimal 0,6 Neosalvarsan und Hg-Kur. Gebar ein ganz gesundes, ausgetragenes Kind, das während der Zeit der Beobachtung ohne luetische Erscheinungen blieb.

Diese wenigen angeführten Fälle zeigen uns, daß der Verlauf der Salvarsantherapie absolut keine Abweichung zeigt von dem Verlauf der Behandlung bei Nichtschwangeren. Die Patientinnen reagieren mit denselben Symptomen und die Heilungstendenz ist weder verzögert noch schneller. Selbstverständlich ist von Interesse, wie verhält sich die Frucht der Therapie gegenüber. Das eine steht sicherlich fest, einen schädigenden Einfluß übt Salvarsan gewiß nicht aus, ebenso wie es auch auf den Schwangerschaftszustand nicht ungünstig einwirkt. Es wurde in keinem Fall ein Abort oder eine Frühgeburt beobachtet, die einzig und allein auf Salvarsan, ev. Arsenintoxikation zurückzuführen gewesen wäre. Wir beobachteten auch keine verstärkten Wehen, wenn solche schon aufgetreten waren, keine Provokation von Kindsbewegungen und Uteruskontraktionen, kurz keinen schädigenden Einfluß.

Anders verhält es sich mit der Frage, ist ev. bei genügender Kur eine Heilung des sicher infizierten Fötus im Mutterleib möglich? Nach unserem Material müssen wir die Frage allerdings verneinen, bejahen können wir sie ohne weiteres sicher nicht. Denn wir sehen nach energischer kombinierter Behandlung sowohl mazerierte Früchte zur Welt kommen, ob sie schon vorher abgestorben waren oder erst während der Kur abgestorben sind, war nicht nachzuweisen, – ferner wurden trotz der spezifischen Behandlung unreife Früchte zur Welt gebracht, es wurden reife, gesunde

Kinder geboren, also kurz es sind alle Möglichkeiten gegeben. Allerdings könnten hier sachdienliche Ergebnisse nur bei genauer Untersuchung gebracht werden. Vor allem wäre der Nachweis zu erbringen, ob Salvarsan überhaupt in den Fötus eindringt und ob es ebenso seine spirillotrope Wirkung entfaltet, ohne die Frucht zu schädigen. Ich glaube, daß sich das sehr schwer feststellen läßt. Dann ist es natürlich schon deswegen schwer hier einen exakten Nachweis zu bringen, weil die Patienten, soweit sie hier in Betracht kommen, nur verhältnismäßig kurze Zeit unter genauer Beobachtung gestanden sind, so daß ich zum Beispiel mit Sicherheit annehmen kann, daß das zwar ganz gesund geborene Kind später doch sicher noch syphilitische Erscheinungen aufgewiesen hat. Um hier einen sicheren Beweis zu bringen, wäre ein großes Material und eine lange Beobachtungszeit notwendige Voraussetzung. Ich glaube wenigstens mich mit der sicheren Beobachtung begnügen zu können, daß Salvarsan in der Schwangerschaft ohne Bedenken angewendet werden darf, der Mutter nützt es auf alle Fälle und für das Kind ist es nicht schädlich.

Nebenwirkungen des Salvarsans bezw. Neosalvarsans.

So großartig und frappant die therapeutischen Erfolge mit Salvarsan sind, so unangenehm erscheinen auch die Nebenwirkungen, die sich auf eine Infusion hier einstellen können. Schon zu Beginn der Salvarsanära wurden bald Stimmen laut, daß bei der Anwendung des Mittels Vorsicht geboten sei und in der Folgezeit mehrten sich die Nachrichten, die für eine Toxizität des Arsenpräparates sprachen. Es mag ja in manchen auf Salvarsaninfusionen hin erfolgten

Todesfällen eine zu hohe Dosis schuld gewesen sein, doch in den meisten Fällen, wo schlimmere Komplikationen nicht eintraten, sprach hauptsächlich das rasche Abklingen der Erscheinungen gegen eine arsentoxische Wirkung. Und zudem ist ja jetzt erwiesen, daß Salvarsan in den verabreichten Dosen nicht giftig wirkt und bei den wenigsten der sezierten Salvarsantodesfälle konnte eine wirkliche Arsenvergiftung als Ursache nachgewiesen werden.

Eine arsentoxische Wirkung des Mittels darf also nicht angenommen werden. Es ist klar, daß man die oft stürmisch verlaufenden Reaktionen auf eine andere Ursache zurückführen mußte. Und so hat vor allem die Fiebererscheinung bei Salvarsaninfusionen eine mannigfache Erklärung gefunden.

Der erste, der das Fieber zu erklären suchte, war Neisser in Breslau. Er sagt, daß durch das Salvarsan Spirochäten reichlich und schnell zerfallen und die freiwerdenden Endotoxine und Stoffwechselprodukte, die ins Blut übergehen, die Temperaturerhöhung bedingen. Eine andere Auffassung vertritt Marschalko, der die Hypertonie der Kochsalzlösung beschuldigt und deshalb verlangt, daß nur eine 0,4—0,6 %ige Lösung verwendet werden darf. Andere Autoren machen die individuelle Veranlagung des Patienten verantwortlich. So hat z. B. Bürgel nachgewiesen, daß die bloße Erwartung der Infusion bei einzelnen Patienten die Temperatur erhöhe (in einem Falle bis zu 38,8) und daß die Abbestellung der geplanten Infusion die Temperatur wieder zur Norm habe sinken lassen. Es seien also hier sicher psychische Vorgänge mit im Spiele.

Den meisten Anklang hat endlich die Erklärung Wechselmanns gefunden. Er beobachtete, daß auf

seiner Abteilung für weibliche Kranke weniger oft Fieber auftrat als auf der männlichen und es stellte sich heraus, daß die Kochsalzlösung auf der ersten Abteilung wesentlich länger gekocht wurde als auf der anderen. Ferner bot die Aufbewahrung der sterilen Lösungen keine Gewähr für ihre Sterilität. Es lagen also zwei Möglichkeiten vor. Es konnten bei ungenügend langem Kochen noch thermostabile Saprophyten in der Lösung enthalten sein und dann konnte wegen der ungenügenden Aufbewahrung immer noch eine Infektion durch Luftkeime erfolgen. Es wurden also entsprechende Gegenmaßregeln angewendet und daraufhin fiel jegliche Reaktion weg. Die jetzt noch auftretenden Temperatursteigerungen erklärt Wechselmann als Veränderungen entzündlicher und luetischer Natur in den Eingeweiden und ferner durch psychische Vorgänge. Wechselmann verlangt dann im Anschluß an seine Beobachtungen und Erfahrungen, die in dem Bericht von Theodor Müller-Graz, der in 1 ccm destillierten Wassers aus Apotheken 6 – 15 Millionen Keime nachweisen konnte, eine feste Stütze fanden, subtilste Technik und größtmögliche Asepsis.

Auf Anregung von Ehrlich untersuchten dann W. L. Yakimoff und Unia-Kohl-Yakimoff den Einfluß von Mikroben auf die Wirkung von Salvarsan im Tierversuch. Sie kamen durch ihre Versuche zu dem Ergebnis, daß Salvarsan und Bakterienendotoxin bei mit Trypanosomen infizierten Mäusen ganz erheblich an Giftigkeit zunimmt, die bei stärkerer Infektion mit Trypanosomen sogar das zehn- bis fünfzehnfache der gewöhnlichen Dosis erreichen kann. Wenn wir nun diese Versuche auf die Syphilis übertragen, so verhält es sich folgendermaßen. Durch das Salvarsan

werden die Spirochäten getötet und deren Endotoxine gelangen ins Blut, die mit den durch die als verunreinigt angenommene Kochsalzlösung eingeführten Bakterienendotoxinen hohe Temperatursteigerungen hervorbringen können

Trotzdem dieser „Wasserfehler", wie ihn Ehrlich nannte, einwandfrei festgestellt zu sein schien, so bürgerte sich die Ansicht doch nur langsam ein und konnte nicht festen Fuß fassen. Hauptsächlich waren es Arzt und Kerl in Wien, die die Ansicht Wechselmanns für nicht stichhaltig erklären und verwerfen. Aber sie halten auch Neissers und Marschalkos Theorie nicht für richtig. Sie glauben die individuelle Veranlagung der einzelnen Patienten verantwortlich machen zu können.

In der letzten Zeit ist nun aus der Freiburger Universitätsklinik berichtet über eine Methode der schnellsten Darstellung absolut steriler Kochsalzlösungen für Injektionszwecke. Die Freiburger Klinik geht dabei nicht mehr vom destillierten, oder gar frisch destillierten Wasser aus, sondern vom gewöhnlichen Leitungswasser. Ihm wird nicht Chlornatrium in gewünschter Menge zugesetzt und die Lösung durch Sterilisation gekocht, sondern sie gewinnen die gewünschte Menge NaCl-Lösung durch Mischen von Chlorwasserstoffsäure mit dem Leitungswasser und neutralisieren später mit Natriumhydroxyd. Der Vorzug, den dieses Verfahren besitzt, ist der, daß durch Zusatz von Salzsäure das Wasser in kürzester Zeit sterilisiert ist und daß das Salzsäurewasser unbegrenzt steril haltbar ist, auch wenn es nicht verschlossen ist. Als besonders brauchbar habe sich die Methode aber bei der Salvarsantherapie bewiesen. Von der Wechsel-

mannschen Methode weicht sie grundsätzlich ab; Wechselmann läßt nur Wasser verwenden, das von lebenden und toten Keimen vollkommen befreit ist. In Freiburg dagegen wird Wasser eingespritzt, das zwar auch keine lebenden Bakterien enthält, das jedoch von den Bakterienleibern und ihren Derivaten nicht befreit worden war und trotzdem hat sich die Methode durch ungezählte Injektionen als harmlos erwiesen.

Ich glaube, daß nach den Erfahrungen der hiesigen dermatologischen Klinik auch dieses Verfahren mit Chlorwasserstoffsäure mit nachträglicher Neutralisation nicht notwendig ist.

Wie wird denn hier die Kochsalzlösung bereitet? In einen sterilen Glaskolben wird eine bestimmte Menge Leitungswasser gebracht, dann soviel Chlornatrium zugesetzt, daß eine 0,4%ige Konzentration entsteht und die Lösung $^1/_2$ Stunde gekocht, nachdem der Kolben vorher mit einem Wattebausch ganz locker verschlossen ist. Durch den entweichenden Dampf wird die Konzentration noch etwas erhöht, so daß wir mit einer 0,45%igen Kochsalzlösung arbeiten. In der Lösung sind aber nach Ansicht Wechselmanns nicht nur tote Bakterien, sondern auch noch lebende enthalten. Dieses Verfahren wird an der hiesigen Klinik angewandt und unsere Beobachtungen hinsichtlich des Fiebers bei Salvarsan und Neosalvarsaninfusionen sind vor und nach der Wechselmannschen Entdeckung stets die gleichen geblieben; das Fieber tritt nach einer bestimmten Gesetzmäßigkeit auf, es kann also seine Ursache wohl nicht in etwa verunreinigter Kochsalzlösung haben, sondern auf einer anderen Ursache beruhen und diese andere Ursache, das ist unserer Meinung nach nichts anderes als der Spirochätenzerfall,

die freiwerdenden Endotoxine, die die Temperatursteigerung bedingen.

Wie reagieren nun Patienten mit primärer Lues auf Salvarsan bezw. Neosalvarsan? Wir müssen hier eigentlich zwei, wenn nicht drei Gruppen unterscheiden. In diesem Falle decken sich unsere Anschauungen genau mit den in der Münchener dermatologischen Klinik gemachten, wie F. Penzoldt in seiner Dissertation über Salvarsanfieber berichtet und ebenfalls zwei Arten von Salvarsanfieber unterscheidet. Die erste Gruppe ist diejenige, bei welcher die Wassermannsche Serumreaktion noch negativ ist in drei Extrakten, die zweite Gruppe zeigt positiven Wassermann. Patienten mit negativem Wassermann zeigen keine Fieberreaktion, während im entgegengesetzten Falle stets Fieber auftritt.

Wassermann negativ.

Sch. K. 20 J. 0,45 Neosalvarsan, 0,6—0,6 ohne Störung ertragen.

Sch. H., 19 J. W———, 0,6 N.S. o. B.

M. Fritz, 25 J. 0,6 N.S. o. B.

W. Peter, 43 J. 0,6 N.S. o. B.

G. Jos., 23 J. 0,6 N.S. o. B.

Sch. Fr., 23 J. 0,6 N.S. o. B.

A. Tobias, 20 J. 0,6 u. 0,75 N.S. o. B.

K. Georg, 25 J. 0,6 N.S. o. B.

M. Julius, 20 J. 0,45 N.S. o. B.

L. Georg, 0,6 u. 0,75 N.S. o. B.

E. Walter, 24 J. 0,6 u. 0,75 N.S. o. B.

D. Ernst, 23 J. 0,75 N.S. o. Störung.

K. B., 22 J. 0,6 N.S. o. B.

T. Alfred, 21 J. 0,75 u. 0,75 N.S. o. B.

D. Johann, 22 J. 0,3 Salvarsan o. B.
B. M., 25 J. 0,5 S. o. B.
L. Friedrich, 20 J. 0,4 S. o. B.
M. Karl, 26 J. 0,4 S. o. B.
P. A., 25 J. 0,4 S. o. B.
F. E., 26 J. 0,4 S. o. B.
N. Josef, 23 J. 0,75 N.S. o. B.
K. Friedrich, 25 J. 0,75 N.S. o. B.
Sp. Alois, 19 J. 0,75 N.S. o. B.

Wassermannsche Reaktion positiv.

S. Georg, 24 J., reagiert auf die erste Injektion von 0,6 N.S. mit Fieber 39,8. Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfälle; verträgt eine zweite konzentrierte Injektion sehr gut und bekommt auf eine dritte Infusion ebenfalls Fieber bis zu 40,3.

R. Johanna, 0,45 N.S., höchste Temperatur 39,0.
H. Theodor, 21 J. 0,45 N.S., 38,3.
W. M., 22 J. 0,3 S., 37,9.
K. Johann, 17 J. 0,75 N.S., 38,7.
M. Theodor, 39 J. 0,75 N.S., 41,1.

Nun bleibt uns noch die dritte Gruppe, die zwar eine negative Wassermannsche Reaktion aufweist, aber scheinbar trotzdem mit Fieber reagiert auf Salvarsaninfusion.

B. Fr., 20 J. 0,9 N.S., 39,0.
D. E., 21 J. 0,3 S., 38,6.
F. Franz, 22 J. 0,3 S., 38,0.
St. August, 20 J. 0,45 N.S., 40,7.

Was lehrt uns nun der Fieberverlauf der 3 angegebenen Gruppen? Dazu können wir folgende plausible Erklärung geben. Ist der Wassermann negativ, so entsteht deswegen kein Fieber, weil die Spirochäten

noch nicht in den Kreislauf gelangt und sich hier allgemein verteilt haben, so daß sie dem Salvarsan keinen Angriffspunkt bieten können. Es kommt zu keiner Temperatursteigerung, weil das als Fiebererreger von uns angenommene Freiwerden von Spirochätenendotoxinen nicht stattfinden kann. Wie verhält es sich aber mit der anderen Gruppe, die trotz negativer Serumreaktion mit Temperatursteigerungen antwortet. Die Erklärung scheint anfangs nicht so leicht. Doch es ist absolut kein Gegenbeweis für unsere gegebene Erklärung. Wir müssen hier eben annehmen, daß die Spirochäten nicht mehr auf die Sklerose und die regionären Lymphdrüsen beschränkt sind, sondern daß sie eben im Begriff sind den Organismus zu überschwemmen, daß die Kranken sich im sogen. Übergangsstadium befinden. Jetzt ist dem Infus natürlich Gelegenheit gegeben die Erreger zu töten und die Endotoxine rufen das Fieber hervor. Sobald nun die Wassermannsche Reaktion positiv ist, dann ist die Überschwemmung des Kreislaufes bereits vollzogen, der Kranke befindet sich bereits in der Vorstufe des zweiten Stadiums und hier ist natürlich das Auftreten von Fieber leicht verständlich.

Wenn wir nun zum Sekundärstadium übergehen und dessen Temperaturkurve nach Salvarsaninfusion prüfen, so zeigt sich, daß das zweite Stadium der Syphilis die meisten Temperatursteigerungen aufweist. Und zwar tritt das Fieber mit größter Regelmäßigkeit auf bei der makulösen und papulösen Form des Exanthem, überhaupt beim Exanthem, während es meistens fehlt bei latenter sekundärer Lues und bei vorbehandelten Fällen, sowie bei Rezidiven. Es sei mir hier erspart, das ganze Material in Form einer

Tabelle hier anzuführen, es würde mich zu weit führen. Wenn wir uns nun wieder eine Erklärung suchen, so müssen wir uns sagen, daß gerade im Sekundärstadium der ganze Organismus mit Spirochäten überladen ist, die der zerstörenden Kraft des Salvarsans leicht zugänglich sind; es kommt zu dem beschriebenen Vorgang und zu Temperaturerhöhung. Warum die vorbehandelten Fälle, die Rezidive und die latente Lues nicht mit Fieber antworten, das läßt sich dadurch erklären, daß eben durch die vorausgegangene Behandlung die Spirochäten zum Teil schon zerstört sind oder in ihrer Virulenz doch so geschwächt sind, daß ihr Zerfall im Körper keine Temperatursteigerung mehr auslösen kann. Soweit die Tatsachen. Aber gerade diese Tatsachen geben uns einige therapeutische Winke. Wir müssen uns fragen, liegt es nicht in der Hand des Arztes das Fieber nach Möglichkeit einzuschränken oder ganz fern zu halten. Ich glaube nach den Beobachtungen an der hiesigen Klinik ist es möglich. Genau so wie Wechselmann absolute Sterilität verlangt und dann nach seinem Bericht das Fieber nahezu verschwinden sieht, ebenso können wir die Ansicht Neisser vertreten und sagen, das Fieber kommt vom Spirochätenzerfall und wenn wir eben ein zu brüskes Vorgehen gegen sie vermeiden, so können wir auch das Fieber vermeiden. Mit anderen Worten heißt das nichts anderes, als wir müssen uns mit der Salvarsandosis nach dem betreffenden Fall richten. Einem Patienten mit Primäraffekt und negativ Wassermann dürfen wir 0,75, ja 0,9 Neosalvarsan verabreichen, er wird nicht mit Fieber reagieren, die Erklärung der Tatsache ist oben gegeben. Aber einem Luetiker im Sekundärstadium dieselbe Dosis zu geben, davor wür-

den wir uns ernstlich hüten; es müßten unbedingt hohes Fieber und auch ganz bedrohliche Nebenerscheinungen auftreten. Den Beweis könnten wir ebenfalls erbringen.

Wir haben also folgendes zu erwägen. Geben wir im Sekundärstadium eine möglichst hohe Dosis, so stellen sich bedenkliche Nebenwirkungen ein, geben wir nur eine kleine Dosis, dann ist der therapeutische Effekt zu gering. Also müssen wir das zu erreichen suchen, eine möglichst hohe Dosis und doch möglichst geringe Nebenerscheinungen. Den Weg zeigen uns die vorbehandelten Fälle und Rezidive. Applizieren wir dem Patienten drei bis fünf Tage vor der Salvarsaninjektion eine Spritze 0,07 Merzinol, so können wir sicher sein, daß er die Salvarsaninfusion gut übersteht. Das Quecksilber wirkt eben vorbereitend, es tötet bereits vorher Spirochäten ab und ebnet, wenn man so sagen kann, dem Salvarsan den Weg. Dieser kleine therapeutische Kunstgriff hat sich besonders bei der Lues maligna stets dankbar erwiesen. Gerade hier müssen wir mit einer ganz stürmischen Reaktion, mit einem außerordentlich stürmischen Zerfall der Spirochäten rechnen; dazu kommt dann gewöhnlich noch der schlechte Ernährungzustand solcher Patienten und es ist für den Arzt in doppelter Beziehung Vorsicht geboten. So stand in hiesiger Klinik ein sehr schwerer Fall von Lues maligna in Behandlung. Schon beim Eintritt hatte Patientin Fieber von 39,1. Sie bekam eine prophylaktische Merzinolinjektion von 0,07, nach drei Tagen 0,45 Neosalvarsan und zeigte dann eine Temperatursteigerung auf 39,6. Doch es ist nicht immer nötig eine Vorbehandlung mit Quecksilber einzuleiten, es genügt auch die erste Infusionsdosis etwas

niedriger zu nehmen, dann bleibt das Fieber ebenfalls gewöhnlich aus, die beiden nächsten Dosen, die höher genommen werden, rufen niemals Fieber hervor. Und gerade diese zuletzt gemachte Beobachtung, vor allem bei Neosalvarsan, daß die folgenden Infusionen nahezu stets ohne Temperaturerhöhung reagieren, das scheint mir auch gegen Wechselmanns Ansicht zu sprechen. Denn der Wasserfehler ist nach der hier geübten Herstellung der Lösung sicher nicht vermieden im Sinne Wechselmanns. Tritt also bei der ersten Infusion Fieber auf, dann muß es auch bei der zweiten und dritten auftreten, da der Wasserfehler nicht eliminiert ist. Andererseits ist aber diese Beobachtung eine Stütze für die Neissersche Theorie, denn durch die erste Injektion sind die Spirochäten schon so stark beeinträchtigt worden, daß bei einer nachfolgenden der Zerfall so gering ist, daß der Körper nicht mit Fieber zu antworten genötigt ist.

Endlich decken sich unsere Erfahrungen mit der Neisserschen Theorie auch im Tertiärstadium. Kranke mit tertiärluetischen Erscheinungen reagieren nach unseren Krankengeschichten stets afebril auf Salvarsan und Neosalvarsaninfusion, wie wir überhaupt in bezug auf Fieberreaktion an der hiesigen Klinik keinen Unterschied zwischen den beiden Präparaten in keinem Stadium der Syphilis beobachten konnten. Ich will zur Erläuterung die zuletzt behandelten Fälle kurz anführen.

1. W. Jakob. Ulcera luetica im Rachen.
   0,6 Neosalvarsan o. Störung ertragen.
2. R. Georg. Septumdefekt.
   0,45, 0,6 N.S. o. B.
3. Z. Marg. Tiefes luet. Unterschenkelgeschwür.
   0,45, 0,6, 0,6 N.S. o. B.

4. O. Jette. Gaumendefekt.
   0,45, 0,6 N.S. o. B. ertragen.
5. H. Johann. Ulcus der Unterlippe.
   0,6 Salvarsan o. Störung ertragen.
6. W. Theodor. Lues III des Rachens.
   0,6 S. o. B.

Es sind natürlich unter dem Material sowohl Kranke, die schon früher behandelt wurden, und wieder Rezidive bekamen, zum Teil sind Patienten überhaupt noch nie spezifisch behandelt worden. Aber trotzdem, ob behandelt oder nicht, reagieren die Kranken nie mit Fieber auf Salvarsaninfusion. Bei den behandelten Fällen können wir, wie im Sekundärstadium, eine Abschwächung des syphilitischen Virus annehmen, obwohl es, wie ich gleich zeigen werde, nicht einmal notwendig ist. Bei den nicht vorbehandelten Fällen müssen wir uns die Tatsachen wohl folgendermaßen erklären. In dem Organismus, der vor Jahren, in manchen Fällen vor Jahrzehnten, mit dem Gift infiziert wurde, sind die Spirochäten zum Teil zugrunde gegangen, zum Teil bindegewebig abgekapselt worden. Infolgedessen entfaltet das Ehrlichsche Mittel seine spirochätentötende Wirkung nicht im spirochäten überschwemmten Organismus, sondern nur an den betreffenden lokalisierten Stellen; das Salvarsan entfaltet nur eine lokalisierte, verhältnismäßig für den Gesamtorganismus, was Spirochätenzerfall anlangt, geringe Wirkung und die notwendige Folge ist, das Ausbleiben der Fieberreaktion.

Das gleiche was von der tertiären Lues hier gesagt ist, gilt natürlich auch von der Tabes, die wenigstens in den ganz verschwindend wenig Fällen, die hier zur Behandlung kamen, da bei Todesfällen niemals eine

deutliche Besserung durch Salvarsan festzustellen war, nie mit Temperaturerhöhung reagiert.

Eine besondere Reaktion bei Schwangeren konnten wir ebenfalls nicht beobachten, es richtet sich eben die Temperaturkurve auch nach dem gerade vorhandenen Stadium der Syphilis und nach den oben aufgestellten Regeln.

Von weiteren Nebenerscheinungen beobachteten wir an der hiesigen Klinik einen Fall von Salvarsanexanthem, der den typischen Verlauf des sogen. Spätexanthems trug. Es handelt sich um eine 39jährige Frau, die sich beim Verkehr cum alieno viro infiziert hatte und zugleich gravid geworden zu sein schien. Der ganze Körper zeigte ein großmakulöses Syphilid. Da die Patientin sehr deprimiert war und ziemlich Angst vor einer Salvarsaninfusion hatte, bekam sie vorher 0,1 hydrarg. salicylic. glutäal. Zwei Tage darauf erfolgte die Neosalvarsaninfusion 0,45 ccm in 75 cm NaCl-Lösung. Die Injektion wurde ausgezeichnet ertragen ohne jede subjektive Störung, nur ein leichter Herxheimer wurde beobachtet. Nach drei Tagen stieg dann plötzlich unter Frost- und Hitzegefühl von 37,2 auf 39,7. Objektiv war keine Ursache zu eruieren; am zweiten Tag erreichte das Fieber 40,1, am Abend des dritten Tages 40,7. Bis dahin war jedes Untersuchungsergebnis negativ. Am vierten Tag trat dann plötzlich an Armen, Brust, Abdomen und Rücken, sowie im Gesicht ein „morbilli“ ähnlicher intensiver dunkelroter-rotbrauner Ausschlag auf, der am stärksten im Gesicht ausgeprägt war (Salvarsanexanthem und Spätfieber). Dabei fühlte sich Patientin während der ganzen Zeit schwach und matt, hatte keinen Appetit und machte einen schwerkranken Eindruck. Das

Exanthem befiel auch noch die unteren Extremitäten, nahm am dritten Tag einen livideren Ton an, verblaßte dann allmählich und war nach vier Tagen verschwunden; die Temperatur ging dabei lytisch zur Norm zurück. Patientin war wieder frisch und munter und fühlte sich subjektiv wohl. Das makulöse Syphilid war ebenfalls verschwunden. Ich glaube, daß wir dieses Exanthem nach Salvarsaninfusion analog den Exanthemen bei anderen Arzneimitteln einfach als Arzneiexanthem auffassen, das entweder, wie Wechselmann meint, auf einer Überempfindlichkeit des Körpers beruht oder nach Zieler als Arsenidiosynkrasie betrachtet werden kann.

Nebenwirkungen, die von Pinkus als sogen. angioneurotischer Symptomenkomplex bezeichnet werden, konnten wir dreimal beobachten.

1. 36jähriger Patient mit ulzerierten Gumma am Penis; erhielt 0,4 Salvarsan; nach 2 Stunden stellt sich Erbrechen und Übelkeit ein, Patient bekommt plötzlich starkes Herzklopfen, Beklemmung und Atemnot, welche auf Applikation von Eisblase auf Herz und Kopf rasch verschwanden. Symptome von seiten des Magens dauerten etwa 3 Stunden, dann fühlte sich Patient wieder wohl. Patient war psychisch ganz normal und zeigte auch keinerlei Störungen von seiten der Hirnnerven.

2. 21jähriger Patient mit Sklerose am Penis. Bekam 0,4 Salvarsan intravenös. Während der Injektion trat plötzlich ziemlich starke Rötung des Gesichts auf; Patient verdreht die Augen und gibt keine Antwort auf Fragen und macht einen ganz benommenen Eindruck. Patient gab an, daß er während des Abends bis zum Einschlafen nicht wußte, wie ihm sei. Er

machte einen ganz psychopatischen Eindruck, der am meisten an einen epileptischen Dämmerzustand erinnerte. Puls war während der Injektion ganz normal und regelmäßig.

3. Etwa 30jähriger Patient; früher Lues akquiriert, da Wassermann nach positiv, ersucht er um eine Neosalvarsaninjektion. Patient fällt schon durch sein eigentümliches, geschäftig-nervöses Benehmen und Gebahren auf und scheint psychisch etwas defekt zu sein. Er erhält 0,45 Neosalvarsan in 10 ccm NaCl-Lösung (konzentriert). Fast am Schluß der Injektion wird Patient kreidebleich, läßt den Kopf und die Arme sinken, fällt vom Stuhl und ist wie tot. Zudem atmet er nicht und der Puls ist nicht zu fühlen. Nach etwa 1 Minute war der Vorgang vorüber, Patient mußte sich erbrechen, nach etwa 2 Stunden fühlte er sich wieder ganz wohl und wurde nachmittags auf der Straße beim Spaziergang gesehen.

Dieser Symptomenkomplex wurde bei uns in den ersten zwei Fällen bei der ersten Infusion beobachtet, der dritte Fall will früher schon mit Salvarsan behandelt worden sein. Es ist also nicht den Tatsachen entsprechend, wie vielfach behauptet wird, daß der angioneurotische Symptomenkomplex nur bei einer Wiederholung der Injektion auftritt. Als ursächliches und auslösendes Moment müssen wir wohl eine Schockwirkung annehmen; denn diese Symptome als Zeichen einer Intoxikation aufzufassen, dagegen spricht vor allem die Flüchtigkeit der Erscheinungen.

Von anderen Nebenwirkungen haben auch wir, wie an allen anderen Kliniken, dieselben Beobachtungen gemacht. Durchfälle, Erbrechen, Kopfschmerzen waren

besonders im Anfang der Salvarsantherapie etwas häufig, doch waren es auch nur Erscheinungen, die kurze Zeit anhielten und dem Patienten weiter keinen Schaden setzten. Übrigens hat sich an der hiesigen Klinik ein Verfahren sehr bewährt, um Brechreiz und Erbrechen völlig zum Verschwinden zu bringen. Hier darf kein Patient vor der Infusion etwas zu sich nehmen und bekommt auch bis zu 6 Stunden nach der Injektion keine Speisen. Allerdings können auch diese an und für sich geringen Symptome einen sehr bedrohlichen Charakter annehmen. Ein sonst ganz gesunder, 24jähriger Mann mit Primäraffekt erhält 0,45 Neosalvarsan intravenös. Nach 5 Stunden trat plötzlich Kopfweh, Aufstoßen und dann heftiges Erbrechen ein, das nahezu 2 Stunden dauerte. Dazu hatte er noch beschleunigte Atmung und Herztätigkeit, nach weiteren 2 Stunden starker Durchfall; dann fühlte sich Patient ganz wohl und schlief sehr gut. Die zweite Injektion von 0,6 Neosalvarsan ertrug er ohne die geringste Störung. Dagegen reagierte Patient sehr stark auf die dritte Infusion. Nach 3 Stunden bekam Patient einen Schüttelfrost, nach weiteren 2 Stunden stellte sich heftiges Erbrechen und Durchfall ein; Patient bekam einen direkten Kollapszustand, blasses Aussehen, Nase und Extremitäten kühl, Hände zyanotisch, Puls sehr frequent und klein; aber regelmäßig. Das Erbrechen dauerte fast ununterbrochen die ganze Nacht hindurch. Das Fieber stieg dabei bis 39,8. Wassermann war positiv.

Der Zustand dauerte fast 4 Tage, wobei das Fieber 40,1 erreichte. Patient sah andauernd sehr blaß und elend aus, klagte über Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Appetitlosigkeit. Das Erbrechen

ließ etwas nach, war aber immer noch häufig genug; ebenso die Durchfälle. Erst auf Magenspülung und Opium trat deutliche Besserung ein. Nach 4 Tagen fühlte sich Patient etwas besser, hatte etwas Appetit, war aber immer noch müde und abgeschlagen, so daß erst nach 7 Tagen völlige Genesung eintrat. Im Gegensatz zu den anderen Fällen fällt hier vor allem die lange Dauer der Erscheinungen auf. Ich glaube daher der Fall erhält insofern seine richtige Deutung, wenn er als eine auf Überempfindlichkeit beruhende Intoxikation mit Arsen aufgefaßt wird.

In einem weiteren Fall beobachteten wir nach subkutaner Injektion von Salvarsan eine stundenlange Somnolenz. Es handelte sich um ein 17jähriges, sonst gesundes Mädchen, welches sofort nach der Injektion heftige Schmerzen in der Glutäalgegend verspürte. 2 Stunden später stellte sich dann heftiger Kopfschmerz ein und als die Patientin das Bett verlassen wollte, stürzte sie plötzlich bewußlos zu Boden. Bei der Untersuchung waren die Pupillen weit, aber reagierend, Puls klein, zuweilen kaum zu fühlen, Herztöne rein, Herztätigkeit regelmäßig, Atmung sehr beschleunigt bis zu 50 Atemzügen in der Minute. Die Patellarreflexe waren gesteigert und zuweilen traten klonische Zuckungen in den Unterextremitäten auf. Dabei war die Patientin vollkommen somnolent und warf sich unruhig im Bett herum. Dieser Zustand hielt nahezu 12 Stunden an, worauf sich mehrstündiger Schlaf einstellte. Nach dem Erwachen waren, abgesehen von heftigen Schmerzen in der Glutäalgegend, keine objektiven und subjektiven Störungen mehr vorhanden. Erklären können wir uns dieses Symptomenbild sowohl als einen Fall von ausge-

sprochener Idiosynkrasie dem Mittel gegenüber, wie auch als Schockwirkuug ausgelöst durch den äußerst intensiven Schmerz, den das intraglutäale Infiltrat verursachte.

Endlich beobachteten wir noch einen Fall mit anscheinend zerebralen Störungen. Ein 19 Jahre alter Patient bekam 0,45 Neosalvarsan in 10 ccm Kochsalzlösung intravenös. Nach 6 Stunden rasch einsetzendes Fieber ohne eigentlichen schweren Schüttelfrost. Eine Stunde später trat plötzlich ein schwerer psychischer Erregungszustand ein. Patient, welcher verlobt ist, machte sich heftige Selbstvorwürfe, glaubte an keine Heilung und bekam direkte Weinkrämpfe. Ausgelöst wurden dieselben durch das Gefühl völliger ganz plötzlich einsetzender Steifigkeit der Extremitäten, welche an den Armen begann, so daß sich Patient nicht mehr bewegen konnte. Die Finger standen in krampfartiger Kontrakturstellung und das Bild ließ sich am besten mit einem tonischen Krampfzustand vergleichen. In wenigen Minuten griff derselbe auf die Beine über und stieg dann angeblich am Rumpf aufwärts. Es stellte sich Herzbeklemmung und Atemnot ein. Der ganze Zustand entwickelte sich in ca. 2—3 Minuten. Als dann der Patient außer Bett aufrecht gehalten wurde, verschwanden diese schweren Beklemmungen und krampfartigen Gefühle und lösten den oben erwähnten psychischen Erregungszustand aus. Patient war der festen Überzeugung sterben zu müssen. Nach einer Stunde stellte sich dann noch Übelkeit und Erbrechen und Durchfall ein, das nur kurze Zeit anhielt. Während der Nacht hatte Patient sehr gut geschlafen. Am anderen Tag völliges Wohlbefinden. Was in dem Fall auf Konto der Psyche

des Patienten und was auf Rechnung des Heilmittels zu setzen ist, das wird wohl schwer zu entscheiden sein. Gerade die so oft beobachtete Flüchtigkeit der Erscheinungen zwingt mich aber zugunsten des Salvarsans zu entscheiden.

Wir können nun behaupten, daß wir mit Salvarsan nur gute Resultate erzielt haben. Und gerade die Heilerfolge und die wenigen Nebenwirkungen waren betsimmend, daß das Ehrlichsche Mittel seit 1910 jetzt ununterbrochen an der hiesigen Klinik Verwendung findet. Nach unseren Erfahrungen können wir dem Salvarsan seinen Heilwert nicht absprechen und müssen zugeben, daß wir mit der Einführung des neuen Antisyphilitikums in die Luestherapie einen großen Schritt vorwärts gekommen sind.

Schon von dem Gesichtspunkt aus, daß es vielleicht möglich ist, in einem Zeitraum von 8—10 Jahren ein Urteil darüber zu bekommen, daß die jetzt mit Wahrscheinlichkeit angenommene Abortivbehandlung der Lues sich sicher erzielen läßt, ist ein großer Fortschritt zu verzeichnen und so können wir dem Ziele, diese Krankheit beträchtlich einzuschränken, näher kommen. Dazu ist natürlich notwendig, genaue Beobachtung, jahrelanges Freibleiben von Sekundärerscheinungen und stete negative Serumreaktion. Und die zurzeit angenommene Wahrscheinlichkeit nähert sich immer mehr und mehr der positiven Wirklichkeit. Ob die sekundäre Lues mit Salvarsan heilbar ist, darüber sind die Erfahrungen ebenfalls noch zu gering und erstrecken sich auf eine zu kurze Beobachtungszeit. Aber auch hier haben wir Erfolge zu verzeichnen. Denn wir können mit dem neuen Mittel ein rasches Verschwinden der klinischen Symptome erzeugen und

bei entsprechender kombinierter Kur können wir den Kranken in kürzester Zeit in seinen Beruf zurückkehren lassen. Abgesehen davon ist die Dauerwirkung eine viel größere als bei alleiniger Quecksilberbehandlung. Das gleiche gilt auch von der tertiären und malignen Lues. Wir müssen also zugeben, daß das Salvarsan in allen Stadien einen bestimmten Heilerfolg gewährleistet, wie wir ihn eben nur von einem ganz spezifischen Mittel erwarten können.

Auch was Nebenwirkungen anlangt, so hatten wir an der hiesigen Klinik mit wenig Schwierigkeiten zu kämpfen. Allerdings wies mancher Fall bedrohliche Erscheinungen auf, aber zu einer Katastrophe ist es nicht gekommen. Einen Todesfall haben wir niemals erlebt. Ich glaube, daß wir das auf kein besonderes Glück zurückzuführen brauchen, sondern einzig und allein die individuelle Behandlung und die Erwägung, daß Salvarsan in kleinen Dosen unschädlich ist, haben uns vor Mißgeschick bewahrt. An der hiesigen Klinik wird z. B. Neosalvarsan seit $1^1/_2$ Jahren in keiner höheren Dosis als 0,6 ccm gegeben. Und daß wir mit diesem Grundsatz den richtigen Weg eingeschlagen haben, das zeigt die neue Bewegung in der Salvarsantherapie, die hauptsächlich von Wechselmann ausgeht und verlangt, daß nur mehr kleine Dosen gegeben werden sollen. Warum? Weil man allmählich einsehen gelernt, daß Salvarsan oder Neosalvarsan in kleinen Dosen und öfter gegeben uns denselben Erfolg sichert wie eine einmalige große Gabe und daß aber die unangenehmen Nebenwirkungen nahezu wegfallen. Von dem Gesichtspunkt aus ist es gewiß berechtigt zu sagen, daß es nicht erlaubt ist einen sonst gesunden Menschen einer schweren

Gefahr, ja einer Lebensgefahr auszusetzen um ihn von einem Leiden zu befreien, das für ihn momentan keine Lebensgefahr bedeutet. Ob wir den Syphilitiker in Zukunft vor Tabes und Paralyse bewahren können, das wird die Zeit lehren; die jetzigen Erfahrungen sprechen dafür und es ist nur zu wünschen; dann werden wohl unzählige Luetiker vor dem traurigen Schicksal, ihr Leben in Irrenanstalten beenden zu müssen, verschont bleiben.

Zum Schlusse fühle ich mich verpflichtet aufrichtig zu danken Herrn Geheimrat Penzoldt für Zuteilung der Arbeit und für die Übernahme des Referates, sowie Herrn Professor Hauck für seinen freundlichen, stets wohlmeinenden Rat und Beistand.

Literaturangabe.

1. Zur Organotropie der Salvarsanpräparate. Wien. klin. Wochenschrift Priv.-Doz. Dr. Ulmann.
2. Darf Salvarsan ambulant angewendet werden. Wolff und Priv.-Doz. Dr. Mulzer, Berlin. klin. Wochenschrift 1910 Nr. 19.
3. Über das Fieber bei Salvarsaninfusionen. Inauguraldissertation von Friedrich Penzoldt, Erlangen 1913.
4. Über Hirndruckerhöhungen bei lues nach Salvarsan. Prof. Spiethoff Jena, Münchner med. Wochenschrift 1910 Nr. 22.
5. Der Salvarsantod, seine Ursache, seine Verhütung. Intravenöse oder intramuskuläre Salvarsaninjektion. Dr. Karl Schindler, Berlin 1914.
6. Miedreich, Erfahrungen mit Salvarsan. Inauguraldissertation, Jena 1913.
7. Meirowsky, Köln, Sammelwerk der gesamten derzeitigen Salvarsanliteratur. 1914.

Lebenslauf.

Ludwig Durocher, zurzeit prakt. Arzt in Mitterteich, Oberpfalz, ist geboren am 4. Januar 1890 zu Obergünzburg, Bez.-Amt Markt Oberdorf, Schwaben, bayer. Staatsangehörigkeit, als Sohn des k. Bezirkstierarztes a. D. Max Durocher und seiner Frau Marie, geb. Abel, besuchte die Volksschule zu Teuschnitz und Berneck (Oberfranken), das Gymnasium zu Bamberg und Kempten, erhielt das Reifezeugnis im Juli 1909, bezog die Universität München (2 Sem.), dann Erlangen (8 Sem). Die ärztliche Vorprüfung wurde zu Erlangen im März 1912 mit Erfolg abgelegt, die ärztliche Prüfung im Sommer 1914; das prakt. Jahr war nach Bundesratsbeschluß vom 1. August 1914 erlassen, die Approbation als Arzt wurde am 18. Sept. 1914 erteilt. Seit 28. Sept. 1914 ist der Unterzeichnete als Assistent eines vielbeschäftigten prakt. Arztes (Dr. Bail-Mitterteich) tätig. Der Unterzeichnete hat nicht gedient, gehört dem Landsturm I. Aufgebots an.

Ludwig Durocher,
prakt. Arzt.